

S. Mehranfar

1962







Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554408\\_0103](https://archive.org/details/IA41554408_0103)

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
(Direktor: Prof. Dr.med. G.W.Korting)

DAS VERHALTEN DER MITOTISCHEN AKTIVITÄT  
DER HAARMATRIXZELLEN UNTER DEM EINFLUSS VON  
STOFFWECHSELMETABOLITEN IN VITRO BEI ALBINO-MÄUSEN

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

SAID MEHRANFAR

aus Teheran / Iran



1961

Dekan: Prof. Dr. rer. nat., Dr. med.  
K. Lang

Referent: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco

Korreferent: Prof. Dr. med. G. W. Korting

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Februar 1962



MEINEN LIEBEN ELTERN

ZUM DANK

GEWIDMET



# INHALTSVERZEICHNIS

Seite

## Einleitung und Literatur

|                                                                                     |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 1. Haarmatrix und ihre Bedeutung für das Haarwachstum . . . . .                     | 1 |
| 2. Die Bedeutung des Colchicin und der mechanischen Epilation                       | 2 |
| 3. Der Wachstumszyklus und das Verhalten der Mitoserate<br>der Haarmatrix . . . . . | 3 |
| 4. Die Ernährung des Follikels . . . . .                                            | 4 |
| 5. Die mitotische Aktivität in vitro . . . . .                                      | 5 |

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| Versuchsanordnung - Methode . . . . . | 9 |
|---------------------------------------|---|

|                                                       |    |
|-------------------------------------------------------|----|
| Untersuchung des Nährmediums und Ergebnisse . . . . . | 12 |
|-------------------------------------------------------|----|

|                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Die Wirkung einiger Substanzen aus dem Kohlenhydratzwischen-<br>stoffwechsel . . . . . | 13 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| 1. Glucose-6-Phosphorsäure . . . . .  | 14 |
| 2. Fructose-6-Phosphorsäure . . . . . | 15 |
| 3. Brenztraubensäure . . . . .        | 16 |

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| Besprechung der Ergebnisse . . . . . | 18 |
|--------------------------------------|----|

|                           |    |
|---------------------------|----|
| Zusammenfassung . . . . . | 25 |
|---------------------------|----|

|                                  |         |
|----------------------------------|---------|
| Statistisches Programm . . . . . | nach 26 |
|----------------------------------|---------|

|                           |    |
|---------------------------|----|
| Säulendiagramme . . . . . | 27 |
|---------------------------|----|

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| Literaturverzeichnis . . . . . | 35 |
|--------------------------------|----|



## EINLEITUNG UND LITERATUR

Die vorliegende Arbeit stellt sich die Aufgabe, die Veränderungen der Mitoserate in der Haarmatrix bei Albinomäusen *in vitro* unter dem Einfluß von Stoffwechselmetaboliten zu untersuchen.

Da das Haarwachstum von der mitotischen Aktivität der Haarmatrixzellen abhängig ist, ist es verständlich, daß im Rahmen der Haarforschung viele Autoren sich mit dieser befaßt haben. Es scheint uns deshalb angebracht, als Grundlage vorliegender Arbeit an dieser Stelle die wichtigsten Ergebnisse bisheriger Arbeiten kurz zu erwähnen.

### 1. - Haarmatrix und ihre Bedeutung für das Haarwachstum

Das Haar besteht aus dem in der Haut steckenden Teil "Wurzel" und dem frei aus ihr hervorragenden "Schaft". Die Wurzel endet mit einer kolbenförmigen Verdickung "Haarzwiebel" (*bulbus pili*), in die von unten die bindegewebige Haarpapille eindringt.

Von BULLOUGH und LAURENCE (1958) wird die Haarmatrix innerhalb des Bulbus durch die Spitze der dermalen Papille nach oben zu begrenzt, während andere Autoren wie AUBER (1952), MONTAGNA und van SCOTT (1958) die Haarmatrix als den Teil des Haarbulbus bezeichnen, der unterhalb der Linie, die durch den breitesten Teil der Papille zieht, gelegen ist. Auch oberhalb dieser gedachten Linie sind immer noch einige mitotisch aktive Zellen vorhanden, sie spielen aber im allgemeinen für die Haarproduktion keine besondere Rolle (MONTAGNA und van SCOTT 1958).

Die Mitosen zeigen in ihrer Anordnung im Bulbus deutlich eine Begrenzung auf dessen basalen Bereich (Matrix). Im wesentlichen liegt diese Grenze im Bereich des größten Durchmessers der Papille, wenn auch einige diese Grenze überschreiten (H. OHNACKER 1960). Das Haarwachstum wird durch die Proliferation der Matrixzellen und ihres Wachstums erreicht (MONTAGNA und van SCOTT 1958). Die Matrixzellen bilden also das Material des wachsenden Haares (BUTCHER 1951).

## 2. - Die Bedeutung des Colchizin und der mechanischen Epilation als wichtige Hilfsmittel zum Studium der Mitoserate in der Haarmatrix

Als Methode der Synchronisation des Haarzyklus bei Tieren mit wellenförmigem Haarwachstum haben COLLINS 1918, DAVID 1934, CHASE 1944 und 1954 das Auszupfen der Haare in dem Bereich empfohlen, wo synchronisiertes Haarwachstum erreicht werden soll. Das Auszupfen von Kolbenhaaren ist das spezifische und wirksamste physikalische Mittel, um ein neues Haarwachstum hervorzurufen (CHASE 1954). Es ist wirksam bei Mäusen, Ratten, Hamstern, Hasen, Katzen, Chinchillas und Meerschweinchen, auch bei Menschen, wo die übriggebliebenen Follikel mit wachsenden Follikeln vermischt sind (CHASE 1958). Es muß jedoch die Epilation im Kolbenhaarstadium durchgeführt werden, um einen dem physiologischen Wachstumsreiz nahekommenden Reiz zu setzen. Die Follikel eines in dieser Weise epilierten Hautareals befinden sich dann in gleicher Wachstumsphase (COLLINS 1918) und werden sich in späteren Haargenerationen unabhängig von dem Haarwachstum in den übrigen Körperpartien entwickeln (DAVID 1934). Für die Untersuchung des Haarwachstums an der Maus ergibt sich, Untersuchungen in Hautgebieten vorzunehmen, deren Haarwachstum durch mechanische Epilation synchronisiert worden ist (H. OHNACKER 1960). Für Untersuchungen der Beeinflussung des Haarwachstums durch Substanzen oder sonstige Reize erscheint es zweckmäßig, einen Tag der aktiven Haarproliferation vor oder nach dem 12. Tag des Zyklus (Tag der maximalen Mitoserate der Matrix) zu wählen (H. OHNACKER 1960). Der Hauptwirkstoff der Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*) ist das Phenanthrenderivat Colchicin. Colchicin ist ein Dehydrasehemmer und ist eines der bekanntesten Mitosegifte (H. GEBHARDT 1959). Die hemmende Wirkung des Colchicin auf die Mitosen macht man sich deshalb zunutze, da es die Mitosen in der Metaphase anhält (DUSTIN 1934, 1939; LIST 1934; BRUES 1936; SENTEN 1942, zit. von H. OHNACKER 1960). Die Colchicindosierung muß so gewählt werden, daß jede Mitose, welche die Metaphase erreicht hat, blockiert wird. Es darf aber dadurch die Zahl der ruhenden Zellen, die in die Metaphase eintreten, weder vermehrt noch vermindert werden (BULLOUGH 1949). BULLOUGH stellte weiterhin fest, daß eine 4-5stündige Wirkung von 0,1 mg Colchicin bei der Maus keine sichtbare Änderung der epidermalen Mitoserate von Normalen ergibt. Die Mitosen werden in irgendeiner Phase nach der Prophase angehalten. Nach dieser 5 stündigen Periode hemmt das Colchicin die mitotische Aktivität, indem es verhindert, daß mehr ruhende Zellen in die Prophase eintreten (BULLOUGH 1949).

### 3. - Der Wachstumszyklus und das Verhalten der Mitoserate der Haarmatrix bei Albinomäusen

Der Wachstumszyklus der Mäusehaare wird nach DRY (1926) in drei Phasen eingeteilt (zit. von H. OHNACKER 1960). Die 1. oder die Anagenphase; sie ist die Proliferationsphase mit Bildung des Haarbulbus und der Haarproduktion. Die 2. oder Katagenphase ist ein Übergangsstadium von der Wachstumsperiode zur Ruheperiode mit Bildung des Kolbenhaares und des neuen Haarkeimes. In dieser Phase hat die mitotische Aktivität im Haarbulbus aufgehört. Die 3. oder Telogenphase ist die Phase der völligen Inaktivität. Sie endet mit Einsetzen der mitotischen Aktivität im neuen Haarkeim. In dem Stadium der aktiven Haarentwicklung (Anagenphase) unterscheidet man noch weiter 6 Stufen, Anagen I - Anagen VI (CHASE, RAUCH, SMITH 1951). Das Haar befindet sich am 10. Tag nach der Epilation im Anagen VI (H. OHNACKER 1960). Die Haarmatrixzellen zeigen eine steigende mitotische Aktivität vom Beginn des Zyklus bis zum 12. Tag nach der Epilation, an welchem sie die maximale Mitosezahl zeigen. H. OHNACKER gibt an, daß die Mitosezahl vom 10. Tag nach der Epilation eine Mitoserate von 1,5 pro Follikel zeigt und am 12. Tag nach der Epilation die Mitoserate pro Follikel 1,7 beträgt (maximale Mitoserate). An den folgenden Tagen, nach dem 12. Tag der Epilation, verringert sich die Mitosezahl in der Haarmatrix bis zum 26. Tag nach der Epilation. Am 28. Tag nach der Epilation (Telogenphase) nimmt die mitotische Aktivität wieder zu (Heranwachsen des neuen Haarkeimes). Bei den normalen Ratten gibt es abwechselnde Perioden von Aktivität und Ruhe in den Haarfollikeln. Die Aktivität der Follikel beginnt spontan auf dem Bauch und dehnt sich wellenförmig über den Rücken aus (Melvin P. MOHN 1958).

Die Maus zeigt auch eine wellenförmige Mauserung (COLLINS 1918; DRY 1926; GIBBS 1941; BUTCHER 1951 und FRASER 1951). Die erste Haargeneration ist nach einem Monat vollendet. Die 2. am Ende des zweiten Lebensmonats, und die 3. ist nach dem dritten Lebensmonat abgeschlossen. Die 4. Haargeneration beginnt auf der Bauchseite, bevor die 3. Haargeneration beendet ist (DRY 1926). Und so geht die Regelmäßigkeit des Zyklus mit zunehmendem Lebensalter mehr und mehr verloren. Die Zahl der spontanen Wachstumswellen ist bei den weiblichen Tieren geringer als bei den männlichen Tieren (Melvin P. MOHN 1958).

#### 4. - Die Ernährung des Follikels und ihre Bedeutung für das Haarwachstum

Die Blutgefäße sind mit dem Follikel am dichtesten in Verbindung, wenn die Haare aktiv wachsen (HADDOW und RUDALL 1945; DURWARD und RUDALL 1949). Eine Verbindung von Blutgefäßen mit den Haarfollikeln bei der Maus vor der Geburt existiert nicht (HARDY 1952). Die Blutgefäße in der Haut bei fetalen Lämmern vereinen sich nicht mit den Follikeln, bevor die Wolle zu wachsen beginnt (RYDER 1956). Die Menge des Wollwachstums bei einem Schaf, welches bei einer bestimmten Diät gehalten wurde, stand in Beziehung zu der atmosphärischen Temperatur (FERGUSON 1949). Hohe Temperaturen können das Wachstum der Wolle beeinflussen, indem sie eine Gefäßerweiterung hervorrufen und dadurch eine erhöhte Zufuhr von Nährstoffen zu den Follikeln stattfindet (RYDER 1958). Die Vasodilatation, die durch einseitige Sympathektomie hervorgerufen wurde, förderte das Wollwachstum auf der Seite des Körpers, auf der die Nerven durchgeschnitten wurden (FERGUSON 1949).

Bei den Mäusen, die auf eine beschränkte kalorische Diät gesetzt sind, ist das Haarwachstum und der Haaransatz sichtlich herabgesetzt (LOEWENTHAL und MONTAGNA 1955). Die erzielte Wirkung hängt von dem Zustand der Haut ab in der Zeit, in der die Tiere auf diese Diät gesetzt sind. Wenn die Nahrungsaufnahme herabgemindert wird, sofort nachdem die Haare ausgerissen wurden, ist das Haarwachstum behindert oder aufgeschoben. Wenn dagegen die Mäuse auf eine kalorisch reduzierte Diät, erst 5 oder 9 Tage nachdem das Haarwachstum durch Herausziehen hervorgerufen wurde, gesetzt werden, so wird das Haarwachstum verlangsamt. Man kommt so auf den Gedanken, daß die Verhinderung oder Verlangsamung des Haarwachstums mit ungenügender Energiezufuhr zusammenhängt (LOEWENTHAL und MONTAGNA 1955).

Die hormonellen Störungen stören die normale Periodizität der spontanen Wiederherstellung der Haare bei den Ratten. Jede hormonelle Störung bei den Ratten zeigt sich daran, ob die Follikel aktiv wachsen oder nicht. Außer den Oestrogenen haben die anderen Hormone wenig Einfluß auf den Wachstumszyklus, wenn dieser einmal begonnen hat. Die Oestrogene verlängern die ganze Periode, in welcher die Haare wachsen (Melvin P. MOHN 1958). Testikuläre Hormone fördern die Grobheit des Felles, die Eierstockhormone verhindern dies und halten das Wachstum der Haarwellen zurück (Melvin P. MOHN 1958). Nach KLINGEN-RASMUSSEN (1954) besteht bei den Mäusen ein gewisser Geschlechtsunterschied beim Wiedereinsetzen der mitotischen Aktivität nach Ablauf des ersten Haarzyklus.

Während der Schwangerschaft und Laktation ist der Haarersatz merkbar zurückgehalten, aber das spontane Wachstum ist vorübergehend gesteigert, wenn die Jungen von dem Muttertier entfernt werden (Melvin P. MOHN 1958). Adrenalektomie beschleunigt den Anfang und die Ausdehnung der spontanen follikulären Aktivität, aber es wird nicht das Maß des Follikelwachstums beeinflusst, umgekehrt hindert die tägliche Behandlung mit Cortison den spontanen Beginn des Wachstums bei intakten, gonadektomierten oder adrenalektomierten Ratten (Melvin P. MOHN 1958).

Die Untersuchungen von BRAUN-FALCO und THEISEN (1958-1959) haben gezeigt, daß die mitotisch aktive Matrixzelle des wachsenden Rattenhaares von allen übrigen Follikelstrukturen am empfindlichsten auf Stoffwechselstörungen reagiert und diese mit Einstellung der mitotischen Aktivität, Degeneration und sich daran anschließende weitgehende Veränderung im Haarfollikel beantwortet.

Die Substanzen, die derartige "Dysfermentien der Haarmatrix" auslösen, können entweder direkt oder über den Blutweg an den Haarfollikel herantreten (BRAUN-FALCO 1960).

Bei den verhungerten Mäusen läßt die mitotische Aktivität der Matrixzellen nicht nach, bis sich die Tiere nach 36 Stunden im Kollaps befinden, dann genügt eine Hinzuführung von Glucose, um die mitotische Aktivität auf die normale Höhe zu bringen (BULLOUGH und LAURENCE 1958). Durch einen vollen Schock, wie nach ATP-Injektion, ist die mitotische Aktivität der Matrixzellen fast vollkommen gehemmt. In der Haut, die man von einer vollgeschockten Maus genommen hat, kehrt die mitotische Aktivität fast sofort zur normalen Tätigkeit zurück, wenn man Glucose hinzufügt (BULLOUGH und LAURENCE 1958). Im Gegensatz zu der Epidermis zeigen die Matrixzellen eines normal wachsenden Follikels keine Zeichen von Tagesrhythmik, also kein Nachlassen der mitotischen Aktivität nach Stunden angestrengter Arbeit (BULLOUGH und LAURENCE 1958).

## 5. - Die mitotische Aktivität in vitro

Zur Aufrechterhaltung der mitotischen Aktivität der Haarmatrixzellen ist eine große Menge an Energiezufuhr notwendig. Da in vivo die Blutversorgung als Voraussetzung für die ausreichende Versorgung der Follikel mit Nährstoffen notwendig ist, müssen in vitro Bedingungen geschaffen werden, die eine ausreichende Versorgung der Follikel mit Nährstoffen gewährleisten. Die Studien einer Mausohrepidermis in vitro haben gezeigt, daß

sich die mitotische Aktivität nur entwickeln kann, wenn ein Kohlenhydrat-substrat wirksam oxydiert wird (BULLOUGH 1952).

BULLOUGH und LAURENCE (1958) haben gezeigt, daß zur Entwicklung einer mitotischen Aktivität in der Haarmatrix adaequate Versorgung mit Sauerstoff und angepaßten Kohlenhydraten notwendig ist. Fehlt eine dieser beiden, so ist die mitotische Aktivität stark gehemmt.

BULLOUGH und LAURENCE (1958) haben bei der Untersuchung der mitotischen Aktivität der Haarmatrix im Warburg-Apparat folgende Ergebnisse erzielt:

Die mitotische Aktivität ist am höchsten, wenn Sauerstoff, Salzpuffer und Glucose in der Lösung vorhanden sind. Benutzt man an Stelle des Sauerstoffs Stickstoff, so kommt es zu einer Gewebnekrose. Bei der Anwendung der Luft an Stelle des Sauerstoffs sinkt die mitotische Aktivität herab. Die Matrixzellen zeigen auch in der Abwesenheit der Glucose im Medium eine mitotische Aktivität. Es wird angenommen, daß dies auf Kohlenhydratreserven der Haut beruht. Neben diesen möglichen Reserven enthält ein vollaktiver Haarfollikel eine beträchtliche Menge an Glykogen, welches sich hauptsächlich in den äußeren Wurzelscheiden, in der Gegend, die die Keratinisationszone umgibt, befindet (BULLOUGH und LAURENCE 1958). Bei Mangel an Glucose verschwindet das Glykogen innerhalb von 5 Stunden (BULLOUGH und LAURENCE 1958). Bei Sauerstoffmangel kommt die mitotische Aktivität der Matrixzellen zur Vollendung, wenn die Zellen sich schon nach Entfernung der Haut vom Körper in einer mitotisch aktiven Phase befinden. Dagegen ist in dem Stadium, welches der sichtbaren Prophase vorangeht (Antephase), Sauerstoff von entscheidender Bedeutung. Die Antephase ist eine Phase, in der genügende Energiereserven angesammelt werden, um die Zellen während der ganzen Teilung zu erhalten (BULLOUGH und LAURENCE 1958).

MEDAVAR hat folgendes gezeigt (1947): Während die epidermalen Zellen eines Kaninchenohres mindestens eine Woche in streng anaerobischen Verhältnissen leben können, hindert ein Sauerstoffmangel die Zellteilung. Während das Weiterleben der Epidermis durch anaerobische Glykolyse gesichert werden kann, hängt die Zellteilung von aeroben Reaktionen ab.

Ideale Kohlenhydrate für die Unterhaltung von mitotischer Aktivität sind Glucose, Fructose und Pyruvat. Es ist zu erwähnen, daß unter diesen die Glucose am besten die mitotische Aktivität fördert (BULLOUGH und LAURENCE 1958).

Die verschiedenen Zwischenstufen des Krebszyklus waren in dieser Hinsicht nicht erfolgreich.

BULLOUGH und LAURENCE (1958) haben bei verschiedenen Glucosekonzentrationen folgende Mitoserate pro Follikel angegeben:

|                             |                 |                 |                 |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Glucose                     |                 |                 |                 |
| Konzentration               | 0,01 Mol        | 0,03 Mol        | 0,06 Mol        |
| Mitosenzahl<br>pro Follikel | 6,19 $\pm$ 0,22 | 6,25 $\pm$ 0,24 | 1,98 $\pm$ 0,30 |

Mit anderen Worten, daß eine 0,03 Mol-Glucose optimal fördernd auf die mitotische Aktivität wirkt, während eine 0,06 Mol-Konzentration einen hemmenden Einfluß ausübt (BULLOUGH und LAURENCE 1958).

Im Gegensatz zur Epidermis ist der Haarbulbus in der Lage, leicht mit Konzentrationen von 0,01-0,05 Mol fertig zu werden, während es bei der Epidermis schon bei 0,03 Mol Glucose zu einer Hemmung der mitotischen Aktivität kommt (BULLOUGH und JOHNSON 1951).

Jede Substanz, von der man weiß, daß sie den Vorgang der Glykolyse, des Krebszyklus oder des Cytochromsystems hindert, hindert auch die mitotische Aktivität des Haarbulbus (BULLOUGH und LAURENCE 1958).

Die Substanz 2-4 Dinitrophenol, von der man sagt, daß sie den Vorgang der Energieübertragung hemmt, hat das gleiche Ergebnis. Es ist daher augenscheinlich, daß alle diese Untersuchungen zu dem Ergebnis führen, daß die hohe mitotische Aktivität eines Haarbulbus nur durch hohe Grade an Energieerzeugung in den Zellen und durch aeroben Stoffwechsel aufrechterhalten werden kann. Daher muß man erwarten, daß der mitotisch aktive Haarbulbus normalerweise große Mengen an Glucose und Sauerstoff aufnehmen kann (BULLOUGH und LAURENCE 1958). Diese Annahme wird durch die Beobachtungen von RYDER (1956), über die Aufnahme von radioaktiver Glucose, unterstützt.

Die Bedeutung des Sauerstoffs und der Glucose kann man aus der folgenden Tabelle, die sich nach Untersuchungen von BULLOUGH und LAURENCE (1958) in vitro ergeben haben, ansehen.

| Gasphase   | Salzlösung ohne<br>Glucosezusatz | Salzlösung mit 0,02 Mol<br>Glucosezusatz |
|------------|----------------------------------|------------------------------------------|
| Stickstoff | Nekrose                          | Nekrose                                  |
| Luft       | 1,18 $\pm$ 0,15                  | 2,13 $\pm$ 0,17                          |
| Sauerstoff | 1,89 $\pm$ 0,17                  | 5,09 $\pm$ 0,18                          |

Die obengenannten Zahlen geben die Mitoserate pro Follikel an (nach 5 Stunden Inkubation im Warburg bei 38° C, wobei nach einstündiger Inkubation Colchicin hinzugefügt wurde).

Wenn das Eingreifen von unbekannten Faktoren nicht wichtig erscheint, empfehlen BULLOUGH und JOHNSON (1951) als Nährmedium auch Pferdeserum mit Glucosezusatz. Von BULLOUGH und JOHNSON wird ferner empfohlen, für derartige Untersuchungen an Haarfollikeln nur adulte männliche Mäuse zu benutzen, um so Komplikationen, die durch den Eizyklus weiblicher Tiere und die der unbekannten Verhältnisse bei jungen Mäusen bedingt sein können, zu verhindern.

Die bisherigen Arbeiten über die mitotische Aktivität der Haarmatrix in vitro stützen sich meist auf eine nur geringe Anzahl an Mitosenzählungen in Haarbulbi. Die Zahl der Mitosen wechselt relativ stark von Haarbulbus zu Haarbulbus. Dieser statistisch bedeutsame "Fehler" ist nur dadurch zu vermeiden, daß man den Beobachtungen Mitosenzählungen an einer recht großen Zahl von Haarbulbi zugrunde legt. Wir haben daher zunächst nochmals, mit Anlehnung an BULLOUGH und LAURENCE, den Einfluß des Nährmediums auf die Mitoserate untersucht, bevor wir uns der Wirkung einiger Substanzen auf die mitotische Aktivität der Haarmatrix in vitro zuwandten. Die Kohlenhydrate stellen eine gute Energiequelle für das Leben der Zellen dar. Die in ihr enthaltene Energie kann durch aerob oder anaerob verlaufende Abbauvorgänge freigesetzt werden. Diese Energie kann nur unter Sauerstoffverbrauch vollständig entnommen werden.

In den lebenden Zellen geht dem oxydativen Abbau des Kohlenhydrates ein anaerober Abbau bis zur Brenztraubensäure voran (LEHNARTZ 1943).

Die in dieser Arbeit untersuchten Stoffwechselmetaboliten (Glucose-6-Phosphorsäure, Fructose-6-Phosphorsäure, Brenztraubensäure) gehören zu den Zwischenstoffwechselprodukten, die bei dem anaeroben Abbau der Kohlenhydrate in den Zellen auftreten.

## VERSUCHSANORDNUNG

### Methode

Für die Versuche wurden ausschließlich 21 Tage alte männliche Albino-Mäuse benutzt. Auf dem Rücken der Mäuse wurde ein Hautareal von etwa  $2 \times 3 \text{ cm}^2$  Fläche durch Auszupfen von Telogenhaaren in der Narkose epiliert. 10 Tage nach der Epilation waren in diesem Hautareal gerade die neuen Haare zu sehen (Anagen VI). Zu dieser Zeit wurden die Mäuse durch den Kopfschlag abgetötet. Das Hautareal wurde bis zur Fascie abgetrennt.

Die Hautstückchen, die als Ausgangskontrolle benutzt wurden, wurden gleich nach der Abtrennung fixiert. Alle anderen wurden in dem künstlichen Nährmedium im Warburg-Apparat (Firma Braun, Melsungen) untergebracht und erst nach Beendigung der Versuche fixiert. Die Versuche im Warburg-Apparat wurden in folgender Weise durchgeführt:

In jedes Warburg-Gefäß wurden 3 Hautstückchen von etwa  $1,0 \text{ cm}^2$  Fläche gelegt. Das Nährmedium in den Warburg-Gefäßen und die Colchicininlösung in den zugehörigen Seitenarmen wurde nach BULLOUGH und JOHNSON (1951) und BULLOUGH und LAURENCE (1958) gewählt, und zwar in folgenden Konzentrationen und Mengen:

#### I. - Salz-Gemisch

|        |                                             |        |
|--------|---------------------------------------------|--------|
| 0,9 ‰  | NaCl                                        | 500 ml |
| 1,15 ‰ | KCl                                         | 20 ml  |
| 1,22 ‰ | $\text{CaCl}_2$                             | 15 ml  |
| 2,11 ‰ | $\text{KH}_2\text{PO}_4$                    | 15 ml  |
| 3,82 ‰ | $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{ H}_2\text{O}$ | 5 ml   |
| 1,30 ‰ | $\text{NaHCO}_3$                            | 15 ml  |

#### II. - Phosphat-Puffer (= 0,1 Mol pH 7,4)

17,8 g  $\text{NaHPO}_4 \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$   
in 20 ml 1 n HCl ad 1000 ml Aqua dest.

#### III. - Glucose-Lösung (= 0,3 Mol pro 100 ml Saline)

2,7 g Glucose ad 50 ml Aqua dest.

#### IV. - Colchicin-Lösung

10 mg Colchicin ad 25 ml Salz-Gemisch, ungepuffert.

Alle Lösungen wurden im Kühlschrank aufbewahrt. In den Warburg-Gefäßen und Seitenarmen wurden von den oben angegebenen Lösungen folgende Mengen pipettiert:

|               |                                   |        |
|---------------|-----------------------------------|--------|
| Warburg-Gefäß | 4,0 ml gepuffertes Salz-Gemisch ) | ) pH 7 |
|               | 0,32 ml Glucose                   |        |
| Seitenarm     | 0,04 ml Colchicin                 |        |

In das oben angegebene Nährmedium wurden dann jeweils die zu untersuchenden Substanzen hinzugefügt. Die Temperatur war im Warburg-Apparat während der Versuche immer auf 38° C eingestellt. Die Gefäßhähne wurden mit Silicone DC44 schwer, von der Firma Braun, Melsungen, eingeschmiert, um das Ausweichen des Sauerstoffes zu verhindern. Zuerst wurde das System 10 Minuten lang mit reinem Sauerstoff beschickt und danach die Hähne geschlossen. Der Sauerstoffüberdruck in den Gefäßen wurde auf Skalaeinteilung 25 eingestellt, den man von dem Manometer, der Brodi'sche Lösung (Braun, Melsungen) enthielt, ablesen konnte. Die Warburg-Gefäße wurden während der Versuche in ständigen Schüttelbewegungen gehalten. Genau nach einstündiger Inkubationsdauer wurde die Colchicininlösung aus dem Seitenarm durch Umpipipieren dem Nährmedium hinzugefügt.

Nach zweistündiger Inkubationsdauer wurde die erste Hautserie und nach fünfstündiger Inkubationsdauer die zweite Hautserie herausgenommen und gleich in der Bouin'schen Lösung fixiert. Nach 12 Stunden wurden die Hautstückchen üblicherweise gewässert. Durch die steigenden Konzentrationen der Alkoholreihe wurden die Hautstückchen entwässert. Der Alkohol wurde durch Methylbenzoat und Benzol entfernt, danach wurden die Hautstückchen in Paraffin gelegt. Nach 12 Stunden wurden die Hautstückchen aufgeblickt. Mit dem Mikrotom wurden die Schnitte von 7µ Dicke hergestellt. Die Schnitte wurden auf mit Eiweißglycerin vorbehandelte Objektträger gebracht, danach geglättet und für 2 Stunden in den Brutschrank bei 68° C gebracht. Nach Herausnahme der Schnitte wurden sie mittels Xylol entparaffiniert. Nach Behandlung mit sinkender Konzentration der Alkoholreihe wurden sie in Aqua dest. gelegt, dann mit wässriger Hämatoxylin-Lösung nach HANSEN gefärbt und zum Schluß mit Salzsäurealkohol differenziert. Als Gegenfärbung wurden die Schnitte mit wässriger 0,1%iger Erythrosinlösung behandelt. Nach Behandlung mit steigender Konzentration der Alkoholreihe wurden die Schnitte für 30 Minuten in Xylol gelegt und danach mit Cedax und Deckgläschen eingedeckt.

Die Schnitte selbst wurden mit dem Mikrotom so durchgeführt, daß die Haa-

re in der Längsrichtung getroffen wurden. Nur in den längsgeschnittenen Haaren wurden die Mitosen in Haarbulbi gezählt. Die Mitosenzahl in den Haarbulbi wurde unter dem Mikroskop nur bis zur Höhe der Papillenspitze registriert.

Um eine vielfache Zählung derselben Haarbulbi zu vermeiden, wurden die Mitosen in jedem 8. Schnitt gezählt. Von jedem Hautstück wurden 2 histologische Präparate hergestellt. In jedem Hautstückchen wurden die Mitosen in 250 Haarbulbi gezählt.

Für die Untersuchung des Effektes von Stoffwechselmetaboliten aus der Glykolyserieihe wurde, außer einer Ausgangskontrolle, die unbehandelt fixiert wurde, noch das Nährmedium ohne Zusatz der zu untersuchenden Substanz als Kontrolle benutzt, und zwar in folgender Weise:

|                                                         |                           |
|---------------------------------------------------------|---------------------------|
| Nährmedium + zu untersuchender<br>Stoffwechselmetabolit | Nährmedium allein         |
| nach 2 Stunden Inkubation                               | nach 2 Stunden Inkubation |
| nach 5 Stunden Inkubation                               | nach 5 Stunden Inkubation |

Die hierfür benötigten Hautstücke wurden jeweils von dem gleichen Tier genommen. Für die Untersuchung des Effektes des Nährmediums haben wir jeweils von 3 Hautstückchen folgendes benötigt:

|                                                      |                                                      |                                                      |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Ausgangskontrolle<br>(unbehandelte<br>Hautstückchen) | nach 2-stündiger<br>Inkubation im<br>Warburg-Apparat | nach 5-stündiger<br>Inkubation im<br>Warburg-Apparat |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|

Die Ausgangskontrollen wurden sofort nach Entnahme fixiert. Die hierfür benötigten Hautstückchen wurden auch jeweils vom gleichen Tier entnommen.

Insgesamt wurden die Mitosen in 62.250 Haarbulbi gezählt. Die Zahl der Versuchstiere betrug 75.

Die gefundenen Werte wurden im Institut für Angewandte Mathematik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz auf der Siemens-Rechenanlage S 2002 statistisch ausgewertet.

Das Programm ist in ALGOL 60 geschrieben, welches im Original in dieser Arbeit wiedergegeben ist. Test nach STUDENT. Ausgerechnet wurden die Mittelwerte, ihre Streuung, der Fehler und  $t$  = Standardwert für kleinere Stichproben.

Die Signifikanz wurde von den Tabellen "Signifikanzschranken der Student-Verteilung" im Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen. 6. Auflage 1960, Seite 32, abgelesen. Es wurden die Werte unter 0,01 als hochsignifikant, über 0,05 als nichtsignifikant und die zwischen diesen beiden liegenden Werte als signifikant angesehen.

## 1. - UNTERSUCHUNG DES NÄHRMEDIUMS UND ERGEBNISSE

### 1. - Die Wirkung des Salz-Puffer-Gemisches unter Sauerstoffzufuhr als Gasphase

Anzahl der Versuchstiere: 8 Albino-Mäuse.

Während des Versuches zeigte das Manometer einen Sauerstoffüberdruck bis zur Skalaenteilung 25.

Die Mitosen wurden in 6000 Haarbulbi gezählt.

Von jedem Tier wurden 3 Hautstückchen entnommen.

Das erste Hautstückchen wurde sofort nach der Excision in Bouin'scher Lösung fixiert. Das 2. und 3. Hautstückchen wurde nach 2- bzw. 5-stündiger Inkubationsdauer aus dem Warburg-Apparat herausgenommen und sofort fixiert.

Zur Zeit der Tötung der Tiere betrug die Temperatur in der Tierbox 23,0° C und im Stall 22° C.

Die Zahl der Mitosen pro Haarbulbus betrug:

Ausgangskontrolle  $0,492 \pm 0,030$ ; nach 2-stündiger Inkubation im Warburg-Apparat  $0,819 \pm 0,079$ ; nach 5-stündiger Inkubation im Warburg-Apparat  $1,235 \pm 0,085$ . Siehe die Tabelle und das Säulendiagramm Nr.1.

### 2. - Die Wirkung des Salz-Puffer-Gemisches mit Zusatz von 0,3 Mol Glucose unter Sauerstoffzufuhr als Gasphase

Anzahl der Versuchstiere: 8 Albino-Mäuse.

Während des Versuches zeigte das Manometer einen Sauerstoffüberdruck bis zur Skalaenteilung 25.

Die Mitosen wurden in 6000 Haarbulbi gezählt.

Von jedem Tier wurden 3 Hautstückchen entnommen.

Versuchsordnung wie unter 1.

Die Temperatur betrug zur Zeit der Tötung der Tiere in der Tierbox 23° C und im Stall 22° C.

Die Zahl der Mitosen betrug pro Haarbulbus:

Ausgangskontrolle:  $0,793 \pm 0,049$ ; nach 2-stündiger Inkubation im Warburg-apparat  $0,877 \pm 0,044$ ; nach 5-stündiger Inkubation im Warburg-Apparat  $1,51 \pm 0,032$ . Siehe die Tabelle und das Säulendiagramm Nr.2.

### 3. - Die Wirkung des Salz-Puffer-Gemisches mit Zusatz von 0,3 Mol Glucose ohne Zufuhr von Sauerstoff, nur mit Luftzusatz als Gasphase

Anzahl der Versuchstiere: 8 Albino-Mäuse.

Bei diesem Versuch erfolgte keine Sauerstoffzufuhr. Es wurden während des Versuches nur die Gefäßhähne offen gelassen, damit die Luftzufuhr zu den Gefäßen ungehindert stattfinden konnte.

Weitere Versuchsanordnung wie unter Nr.1.

Die Mitosen wurden in 6000 Haarbulbi gezählt.

Von jedem Tier wurden 3 Hautstückchen entnommen.

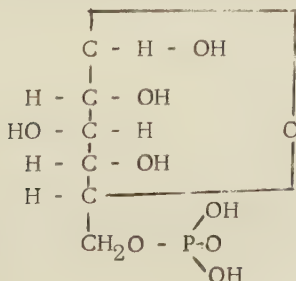
Die Temperatur betrug zur Zeit der Tötung der Tiere in der Tierbox  $23^{\circ}\text{C}$  und im Stall  $22^{\circ}\text{C}$ .

Die Zahl der Mitosen betrug pro Haarbulbus:

Ausgangskontrolle  $0,480 \pm 0,030$ ; nach 2-stündiger Inkubation im Warburg-Apparat  $0,765 \pm 0,061$ ; nach 5-stündiger Inkubation im Warburg-Apparat  $1,76 \pm 0,132$ . Siehe die Tabelle und das Säulendiagramm Nr.1.

## II. - DIE WIRKUNG EINIGER SUBSTANZEN AUS DEM KOHLENHYDRAT-ZWISCHENSTOFFWECHSEL (Glucose-6-Phosphorsäure, Fructose-6-Phosphorsäure, Brenztraubensäure) UND ERGEBNISSE

### 1. - Glucose-6-Phosphorsäure



a) Glucose-6-Phosphorsäure - Ca-Salz  $0,002 \text{ Mol} = 0,0023856 \text{ g.}$

Die oben angegebene Menge wurde in 4 ml Nährmedium aufgelöst.

Anzahl der Versuchstiere: 9 Albino-Mäuse.

Während des Versuches zeigte das Manometer einen Sauerstoffüberdruck bis zur Skalaeinteilung 25.

Die Mitosen wurden in 8.250 Haarbulbi gezählt.

Die erste Maus wurde als Ausgangskontrolle benutzt. Von allen anderen Tieren wurden 4 Hautstückchen entnommen und in den Warburg-Gefäßen untergebracht, und zwar folgendermaßen: Das 1. und 2. Hautstückchen in Warburg-Gefäßen mit Glucose-6-Phosphorsäurezusatz; das 3. und 4. Hautstückchen in Gefäßen, die nur Nährmedium enthielten.

Das 1. und 3. Hautstückchen wurde nach einer Inkubationszeit von 2 Stunden und das 2. und 4. Hautstückchen nach einer Inkubation von 5 Stunden herausgenommen und fixiert.

Die Temperatur betrug zur Zeit der Tötung der Tiere in der Tierbox  $24^{\circ} \text{ C}$  und im Stall  $22^{\circ} \text{ C}$ .

Die Zahl der Mitosen pro Haarbulbus betrug:

Ausgangskontrolle  $0,556$ ; nach 2-stündiger Inkubation im Warburg-Apparat mit Glucose-6-Phosphorsäurezusatz  $1,416 \pm 0,115$ ; nach 2-stündiger Inkubation im Nährmedium  $0,948 \pm 0,053$ ; nach 5-stündiger Inkubation im Warburg-Apparat mit Glucose-6-Phosphorsäurezusatz  $1,829 \pm 0,096$ ; nach 5-stündiger Inkubation im Nährmedium  $1,805 \pm 0,084$ .

Siehe die Tabelle und das Säulendiagramm Nr. 2.

b) Glucose-6-Phosphorsäure - Ca-Salz  $0,0002 \text{ Mol} = 0,00023856 \text{ g.}$

Die angegebene Menge wurde in 4 ml Nährmedium aufgelöst.

Anzahl der Versuchstiere: 9 Albino-Mäuse.

Während des Versuches zeigte das Manometer einen Sauerstoffüberdruck bis zur Skalaeinteilung 25.

Die Mitosen wurden in 8.250 Haarbulbi gezählt.

Versuchsanordnung wie unter II., 1, a).

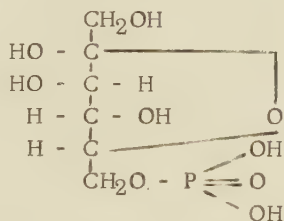
Die Temperatur betrug zur Zeit der Tötung der Tiere in der Tierbox  $24,5^{\circ} \text{ C}$  und im Stall  $23^{\circ} \text{ C}$ .

Die Zahl der Mitosen pro Haarbulbus betrug:

Ausgangskontrolle  $0,372$ ; nach 2-stündiger Inkubation im Warburg-Apparat

mit Glucose-6-Phosphorsäurezusatz  $0,887 \pm 0,070$ ; nach 2-stündiger Inkubation in der Nährlösung  $0,764 \pm 0,076$ ; nach 5-stündiger Inkubation im Warburg-Apparat mit Glucose-6-Phosphorsäurezusatz  $1,257 \pm 0,054$ ; nach 5-stündiger Inkubation im Nährmedium  $1,183 \pm 0,083$ .  
Siehe die Tabelle Nr.2 und das Säulendiagramm Nr.3.

## 2. - Fructose-6-Phosphorsäure - Ca-Salz



a) Fructose-6-Phosphorsäure - Ca-Salz  $0,02 \text{ Mol} = 0,023856 \text{ g}$ .

Die angegebene Menge wurde in 4 ml Nährmedium aufgelöst.

Anzahl der Versuchstiere: 9 Albino-Mäuse.

Während des Versuches zeigte das Manometer einen Sauerstoffüberdruck bis zur Skalaeinteilung 25.

Die Mitosen wurden in 8.250 Haarbulbi gezählt.

Versuchsanordnung wie unter II., 1., a).

Die Temperatur betrug zur Zeit der Tötung der Tiere in der Tierbox  $17^{\circ} \text{C}$  und im Stall  $15^{\circ} \text{C}$ .

Die Zahl der Mitosen pro Haarbulbus betrug:

Ausgangskontrolle  $0,436$ ; nach 2-stündiger Inkubation im Warburg-Apparat mit Fructose-6-Phosphorsäurezusatz  $0,537 \pm 0,037$ ; nach 2-stündiger Inkubation im Nährmedium  $0,555 \pm 0,039$ ; nach 5-stündiger Inkubation im Warburg-Apparat mit Fructose-6-Phosphorsäurezusatz  $0,348 \pm 0,048$ ; nach 5-stündiger Inkubation im Nährmedium  $0,610 \pm 0,048$ .

Siehe Tabelle Nr.3 und Säulendiagramm Nr.4.

b) Fructose-6-Phosphorsäure - Ca-Salz  $0,002 \text{ Mol} = 0,0023856 \text{ g}$ .

Die angegebene Menge wurde in 4 ml Nährmedium aufgelöst.

Anzahl der Versuchstiere: 9 Albino-Mäuse.

Während des Versuches zeigte das Manometer einen Sauerstoffüberdruck bis zur Skalaeinteilung 25.

Die Mitosen wurden in 8.250 Haarbulbi gezählt.

Versuchsanordnung wie unter II., 1., a).

Die Temperatur betrug zur Zeit der Tötung der Tiere in der Tierbox 17° C und im Stall 15° C.

Die Zahl der Mitosen pro Haarbulbus betrug:

Ausgangskontrolle 0,404; nach 2-stündiger Inkubation im Warburg-Apparat mit Fructose-6-Phosphorsäurezusatz  $0,548 \pm 0,026$ ; nach 2-stündiger Inkubation im Nährmedium  $0,501 \pm 0,051$ ; nach 5-stündiger Inkubation im Warburg-Apparat mit Fructose-6-Phosphorsäurezusatz  $0,847 \pm 0,011$ ; nach 5-stündiger Inkubation im Nährmedium  $0,895 \pm 0,093$ .

Siehe die Tabelle Nr.3 und das Säulendiagramm Nr.5.

c) Fructose-6-Phosphorsäure - Ca-Salz  $0,0002 \text{ Mol} = 0,00023856 \text{ g.}$

Die angegebene Menge wurde in 4 ml Nährmedium aufgelöst.

Anzahl der Versuchstiere: 9 Albino-Mäuse.

Während des Versuches zeigte das Manometer einen Sauerstoffüberdruck bis zur Skalaeinteilung 25.

Die Mitosen wurden in 8.250 Haarbulbi gezählt.

Versuchsanordnung wie unter II., 1., a).

Die Temperatur betrug zur Zeit der Tötung der Tiere in der Tierbox 21° C und im Stall 20° C.

Die Zahl der Mitosen pro Haarbulbus betrug:

Ausgangskontrolle 0,592; nach 2-stündiger Inkubation im Warburg-Apparat mit Fructose-6-Phosphorsäurezusatz  $0,738 \pm 0,064$ ; nach 2-stündiger Inkubation im Nährmedium  $0,758 \pm 0,084$ ; nach 5-stündiger Inkubation im Warburg-Apparat mit Fructose-6-Phosphorsäurezusatz  $2,047 \pm 0,283$ ; nach 5-stündiger Inkubation im Nährmedium  $2,277 \pm 0,138$ .

Siehe die Tabelle Nr.3 und das Säulendiagramm Nr.6.

### 3. - Brenztraubensäure (Natriumpyruvat), Kristall-Natriumsalz



a) Brenztraubensäure (Natriumpyruvat)  $0,2 \text{ Mol} = 0,08040 \text{ g.}$

Die angegebene Menge wurde in 4 ml Nährmedium aufgelöst.

Anzahl der Versuchstiere: 6 Albino-Mäuse.

Während des Versuches zeigte das Manometer einen Sauerstoffüberdruck bis zur Skalaeinteilung 25.

Die Mitosen wurden in 5.250 Haarbulbi gezählt.

Versuchsanordnung wie unter II., 1., a).

Die Temperatur betrug zur Zeit der Tötung der Tiere in der Tierbox  $24,5^{\circ}\text{C}$  und im Stall  $23,5^{\circ}\text{C}$ .

Die Zahl der Mitosen pro Haarbulbus betrug:

Ausgangskontrolle 0,660; nach 2-stündiger Inkubation im Warburg-Apparat

mit Brenztraubensäurezusatz  $0,924 \pm 0,107$ ; nach 2-stündiger Inkubation

im Nährmedium  $1,077 \pm 0,098$ ; nach 5-stündiger Inkubation im Warburg-

Apparat mit Brenztraubensäurezusatz  $1,598 \pm 0,107$ ; nach 5-stündiger Inku-

bation im Nährmedium  $1,873 \pm 0,117$ .

Siehe die Tabelle Nr.4 und das Säulendiagramm Nr.7.

b) Brenztraubensäure (Natriumpyruvat)  $0,02\text{ Mol} = 0,008040\text{ g}$ .

Die angegebene Menge wurde in 4 ml Nährmedium aufgelöst.

Anzahl der Versuchstiere: 9 Albino-Mäuse.

Während des Versuches zeigte das Manometer einen Sauerstoffüberdruck bis zur Skalaeinteilung 25.

Die Mitosen wurden in 8.250 Haarbulbi gezählt.

Versuchsanordnung wie unter II., 1., a).

Die Temperatur betrug zur Zeit der Tötung der Tiere in der Tierbox  $23^{\circ}\text{C}$  und im Stall  $22^{\circ}\text{C}$ .

Die Zahl der Mitosen pro Haarbulbus betrug:

Ausgangskontrolle 0,732; nach 2-stündiger Inkubation im Warburg-Apparat

mit Brenztraubensäurezusatz  $0,759 \pm 0,026$ ; nach 2-stündiger Inkubation im

Nährmedium  $0,887 \pm 0,044$ ; nach 5-stündiger Inkubation im Warburg-Appa-

rat mit Brenztraubensäurezusatz  $1,255 \pm 0,045$ ; nach 5-stündiger Inkubation

im Nährmedium  $1,513 \pm 0,032$ .

Siehe die Tabelle Nr.4 und das Säulendiagramm Nr.8.

## BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

### 1. - Die Mitoserate der Haarbulbi bei den unbehandelten Hautstückchen

Wenn wir die Mitoserate pro Haarbulbus bei den unvorbehandelten Hautstückchen betrachten, wie sie z. B. als Ausgangskontrolle des Nährmediums (1., 2., 3.) vorliegt, so sehen wir, daß die Mitoserate pro Haarbulbus trotz großer Streuung doch unter dem Wert 1 liegt. Dieser Wert entspricht nicht ganz den angegebenen Werten von H. OHNACKER (1960), der die Mitoserate pro Haarbulbus am 10. Tag nach der Epilation mit 1,5 angibt. H. OHNACKER hat die Mitosen nur in 100 Haarbulbi bei 2 Tieren gezählt, während in der vorliegenden Arbeit dieser Versuch an 24 Tieren wiederholt und die Mitosenzahl in 18.000 Haarbulbi gezählt wurde.

### 2. - Die Wirkung von Salz-Puffer-Gemisch + Sauerstoff

Die Haarbulbi zeigen nach 2-stündiger Inkubation eine zunehmende mitotische Aktivität, weil auch noch während der Inkubation Zellen in die Mitose eintreten, die durch Colchicin auf der Metaphase angehalten werden.

Der hier bestehende Unterschied zwischen den nicht inkubierten Hautstückchen (Ausgangskontrolle) und den in diesem Nährmedium 2 Stunden inkubierten Hautstückchen vom selben Tier ist hoch signifikant.

Nach 5-stündiger Inkubation ist die mitotische Aktivität in den Haarbulbi noch stärker angeregt und der bestehende Unterschied der beiden Mittelwerte (nach 2 und 5 Stunden) ist hoch signifikant.

Die Werte der Mitosen in den Haarbulbi nach 5-stündiger Inkubation lassen erkennen, daß auch noch nach 2-stündiger Inkubation viele Bulbuszellen neu in die Mitose eintreten.

Die fördernde Wirkung des Salz-Puffer-Gemisches + Sauerstoff nach 5-stündiger Inkubation stimmt qualitativ mit den von BULLOUGH und LAURENCE ermittelten überein.

### 3. - Die Wirkung von Salz-Puffer-Gemisch + 0,3 Mol Glucosezusatz bei Sauerstoff als Gasphase

Der Mittelwert der Ausgangskontrolle und der Mittelwert nach 2-stündiger Inkubationsdauer zeigen einen Unterschied, und zwar ist eine erhöhte Mitoserate nach 2-stündiger Inkubation zu sehen. Dieser Unterschied der beiden

Mittelwerte zeigt aber statistisch keine Signifikant, da die Ausgangskontrollen im einzelnen eine recht große Streuung hatten. Dieser Unterschied wurde aber immer wieder durch andere Untersuchungen bestätigt, da die Lösung als Kontrollflüssigkeit (Nährmedium) an den anderen Versuchen angewandt wurde.

Nach 5-stündiger Inkubationsdauer zeigen die Haarbülbi eine noch größere Mitosenzahl. Die Unterschiede zwischen diesen beiden Mittelwerten (nach 2 und 5 Stunden) sind hoch signifikant. Diese Ergebnisse stimmen mit denen von BULLOUGH und LAURENCE gefundenen qualitativ überein.

Wenn wir die Mittelwerte des Salz-Puffer-Gemisches + Sauerstoff und die Mittelwerte des Salz-Puffer-Gemisches + Glucosezusatz + Sauerstoffzufuhr als Gasphase nach 2 und 5 Stunden vergleichen (siehe Tabelle Nr.1), so sehen wir, daß die Mittelwerte nach 2-stündigem Warburg-Versuch kaum einen Unterschied zeigen.

Tabelle Nr.1

Die Wirkung des Nährmediums auf die mitotische Aktivität

Die Zahlen geben die Mitoserate pro Haarbülbus bei den betreffenden Untersuchungen an.

|                                                                                                   | Ausgangs-<br>kontrolle | nach 2-stündiger<br>Inkubation im<br>Warburg-Apparat | nach 5-stündiger<br>Inkubation im<br>Warburg-Apparat |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Salz-Puffer-Gemisch<br>+ Sauerstoff als<br>Gasphase                                               | 0,492 $\pm$ 0,030      | 0,819 $\pm$ 0,079                                    | 1,235 $\pm$ 0,085                                    |
| Salz-Puffer-Gemisch<br>+ 0,3 Mol Glucose +<br>Sauerstoff als Gasphase                             | 0,490 $\pm$ 0,030      | 0,877 $\pm$ 0,044                                    | 1,51 $\pm$ 0,032                                     |
| Salz-Puffer-Gemisch<br>+ 0,3 Mol Glucose<br>ohne Sauerstoff nur<br>mit Luftzufuhr als<br>Gasphase | 0,793 $\pm$ 0,049      | 0,765 $\pm$ 0,061                                    | 1,760 $\pm$ 0,132                                    |

Statistisch besteht hier keine Signifikant, während der Unterschied zwischen beiden Mittelwerten nach 5-stündiger Inkubation hoch signifikant ist.

Das bedeutet, daß die fördernde Wirkung des Nährmediums nach 2-stündiger Inkubation bei Zusatz von Glucose nur auf der Wirkung des Salz-Puffer-Gemisches beruht, da die Glucose in 2 Stunden als Energielieferant für die Zellteilung offenbar noch nicht verwertet wird, da die Glucose erst phosphoryliert werden muß. Bei 5-stündiger Inkubationsdauer wird die Glucose offenbar ausreichend verwertet (als Energiespender). Die Mitosenzahl pro Haarbulbus steigt weit über die Zahl, die mit alleinigem Salz-Puffer-Gemisch erreicht wird.

(Siehe auch Glucose-6-Phosphorsäure).

#### 4. - Die Wirkung von Salz-Puffer-Gemisch + Glucose ohne Sauerstoffzusatz (nur mit Luftzufuhr)

Auch hier zeigen die Haarbulbi nach 2-stündiger Inkubationsdauer eine verstärkte Mitoserate. Der Unterschied zwischen den Mittelwerten der Ausgangskontrolle und nach 2-stündiger Inkubation ist hoch signifikant. Nach 5-stündiger Inkubation steigt die Zahl der Mitosen in den Haarbulbi noch weiter an. Der Unterschied zwischen den Mittelwerten nach 2- und 5-stündiger Inkubation ist so ebenfalls signifikant. Wenn wir die Mittelwerte des Salz-Puffer-Gemisches + Glucosezusatz ohne Sauerstoff nach 2- und 5-stündiger Inkubation mit den Mittelwerten des Salz-Puffer-Gemisches + Glucosezusatz mit Sauerstoffzufuhr nach 2- und 5-stündiger Inkubation vergleichen, so können wir nur einen recht geringen Unterschied feststellen. Dieser ist statistisch nicht signifikant und fällt unter den Rahmen der biologischen Streuung.

Daraus geht hervor, daß sowohl unter Sauerstoff oder Luft als Gasphase die Haarbulbi etwa die gleiche Mitoserate aufweisen. Dafür, daß ein anderes Ergebnis garnicht zu erwarten ist, sprechen folgende Tatsachen:

Wird eine Flüssigkeit, die keine das Gas bindenden Stoffe enthält, mit einem Gas gesättigt, so ist die absorbierte Gasmenge direkt proportional dem Volumen der Flüssigkeit und dem Druck des Gases. Der Absorptionskoeffizient (die Zahl, die angibt, wieviel  $\text{cm}^3$  Gas 1  $\text{cm}^3$  Flüssigkeit aufnimmt, wenn diese bei 760 mm Druck mit dem Gas gesättigt wird) für die Absorption in destilliertem Wasser bei  $40^\circ \text{C}$  beträgt für Sauerstoff 0,0231. Wenn die Flüssigkeit gelöste Substanzen enthält, wird dieser Wert noch herabgesetzt (LANDOIS, ROSEMAN 1942).

Nach dem oben Erwähnten ist es verständlich, daß unser Nährmedium mit einem Volumen von 4 cm<sup>3</sup>, welches große Mengen gelöste Substanzen enthält, bei so geringem Sauerstoffüberdruck sehr minimale Mengen an Sauerstoff physikalisch binden kann. Deshalb macht es keinen Unterschied, ob man in diesem Falle mit reinem Sauerstoff arbeitet oder nur mit Luft, die auch schon 21% Sauerstoff enthält. Alle diese Ergebnisse sprechen gegen die Behauptung und die Untersuchungsergebnisse von BULLOUGH und LAURENCE (1958), die eine Herabsetzung der Mitoserate bei Luft als Gasphase und eine erhöhte Mitoserate bei Sauerstoff als Gasphase beobachtet hatten.

#### 5. - Die Wirkung von Glucose-6-Phosphorsäure auf die mitotische Aktivität

a) 0,002 Mol Konzentration.

Vergleichen wir einmal den Mittelwert der mit Glucose-6-Phosphorsäure behandelten Haarbulbi mit dem Mittelwert der nur mit dem Nährmedium behandelten Haarbulbi, so sehen wir, daß die mitotische Aktivität nach 2 Stunden bei den mit Glucose-6-Phosphorsäure behandelten Hautstückchen weit über der der mit glucosehaltigem Nährmedium behandelten liegt. Dieser Unterschied zwischen den beiden Mittelwerten ist hoch signifikant. Vergleichen wir die Mittelwerte nach 5-stündiger Inkubation miteinander, so zeigen sie geringe Differenz, die statistisch nicht signifikant ist und unter den Rahmen der biologischen Streuung fällt.

Aus dieser vergleichenden Beobachtung der Ergebnisse geht ebenfalls hervor, daß die Glucose erst phosphoryliert werden muß, um als Energielieferant weiter verarbeitet zu werden. Da wir hier in unserem Versuch phosphorylierte Glucose hinzugefügt haben, zeigen die so behandelten Haarbulbi bereits in den ersten 2 Inkubationsstunden eine verstärkte mitotische Aktivität gegenüber den nur mit Glucose behandelten. Nach 5 Stunden, nach denen die Hautstückchen selbst die im Nährmedium vorhandene Glucose phosphoryliert haben, zeigen die Haarbulbi, die mit phosphorylierter Glucose behandelt wurden, etwa die gleiche mitotische Aktivität wie die mit nicht phosphorylierter Glucose behandelten.

Für diese Ergebnisse sprechen auch die Resultate, die beim Vergleichen der Mittelwerte des Salz-Puffer-Gemisches mit und ohne Glucosezusatz festgestellt wurden.

(Siehe unter Beschreibung der Ergebnisse, Teil 3).

b) 0,0002 Mol Konzentration.

Wenn wir die Mittelwerte der mit Glucose-6-Phosphorsäure in oben angegebener Konzentration behandelten Haarbulbi nach einer Inkubation von 2 und 5 Stunden mit den Mittelwerten der mit glucosehaltigem Nährmedium vergleichen, so sehen wir, daß hier nur geringe Unterschiede bestehen. Diese Unterschiede sind statistisch nicht signifikant, sie fallen unter die biologische Streuung.

Tabelle Nr.2

Die Wirkung von Glucose-6-Phosphorsäure (0,002 und 0,0002 Mol Konzentration) auf die mitotische Aktivität

Die Zahlen geben die Mitoserate pro Haarbulbus bei den betreffenden Untersuchungen an.

|                                           | Glucose-6-<br>Phosphorsäure<br>nach 2-stündi-<br>ger Inkubation | Nährmedium<br>nach 2-stün-<br>diger Inkuba-<br>tion | Glucose-6-<br>Phosphorsäure<br>nach 5-stün-<br>diger Inkub. | Nährmedium<br>nach 5-stündi-<br>ger Inkuba-<br>tion |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Glucose-6-<br>Phosphorsäure<br>0,002 Mol  | 1,416 $\pm$ 0,115                                               | 0,948 $\pm$ 0,053                                   | 1,829 $\pm$ 0,096                                           | 1,805 $\pm$ 0,084                                   |
| Glucose-6-<br>Phosphorsäure<br>0,0002 Mol | 0,887 $\pm$ 0,070                                               | 0,764 $\pm$ 0,076                                   | 1,257 $\pm$ 0,054                                           | 1,183 $\pm$ 0,083                                   |

Das bedeutet, daß die Glucose-6-Phosphorsäure bei einer so geringen Konzentration von 0,0002 Mol keine fördernde Wirkung auf die mitotische Aktivität hat.

## 6. - Die Wirkung von Fructose-6-Phosphorsäure

### a) 0,02 Mol Konzentration.

Die Unterschiede zwischen den beiden Mittelwerten nach 2-stündiger Inkubation mit Nährmedium und mit Fructose-6-phosphorsäurehaltigem Nährmedium sind nicht signifikant (siehe auch Tabelle 3). Der Mittelwert von Fructose-6-Phosphorsäure zeigt sogar eine geringere Mitoserate im Haarbulbus, als der Mittelwert des Nährmediums. Nach 5-stündiger Inkubation zeigen die

Haarbulbi, die mit Fructose-6-Phosphorsäure behandelt wurden, eine deutliche Herabsenkung der mitotischen Aktivität. Die Werte liegen hier sogar unter denen der 2-Stundenwerte (siehe die Tabelle Nr.3). Der Unterschied der Mittelwerte ist statistisch hoch signifikant. Das bedeutet, daß die Fructose-6-Phosphorsäure mit einer Konzentration von 0,02 Mol bei 5-stündiger Inkubation eine hemmende Wirkung auf die mitotische Aktivität hat.

Tabelle Nr.3

Die Wirkung von Fructose-6-Phosphorsäure (0,02, 0,002 und 0,0002 Mol Konzentration) auf die mitotische Aktivität

Die Zahlen geben die Mitoserate pro Haarbulbus an.

|                                            | Fructose-6-<br>Phosphorsäure<br>nach 2-stün-<br>diger Inkuba-<br>tion | Nährmedium<br>nach 2-stün-<br>diger Inkuba-<br>tion | Fructose-6-<br>Phosphorsäure<br>nach 5-stün-<br>diger Inkuba-<br>tion | Nährmedium<br>nach 5-stün-<br>diger<br>Inkubation |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Fructose-6-<br>Phosphorsäure<br>0,02 Mol   | 0,537 $\pm$ 0,037                                                     | 0,553 $\pm$ 0,039                                   | 0,384 $\pm$ 0,048                                                     | 0,610 $\pm$ 0,048                                 |
| Fructose-6-<br>Phosphorsäure<br>0,002 Mol  | 0,584 $\pm$ 0,026                                                     | 0,501 $\pm$ 0,051                                   | 0,847 $\pm$ 0,117                                                     | 0,895 $\pm$ 0,093                                 |
| Fructose-6-<br>Phosphorsäure<br>0,0002 Mol | 0,738 $\pm$ 0,064                                                     | 0,758 $\pm$ 0,084                                   | 2,047 $\pm$ 0,283                                                     | 2,277 $\pm$ 0,138                                 |

b) 0,002 und 0,0002 Mol Konzentrationen

Die Mittelwerte nach 2-stündiger Inkubation mit Fructose-6-Phosphorsäure in oben angegebenen Konzentrationen zeigen im Vergleich mit den Mittelwerten nach 2-stündiger Inkubation im Nährmedium geringe Unterschiede. Diese Unterschiede sind statistisch nicht signifikant und fallen unter den Rahmen der biologischen Streuung. Ebenso zeigen die Mittelwerte nach 5-stündiger Inkubationsdauer mit Fructose-6-Phosphorsäure im Vergleich mit

den Mittelwerten nach 5-stündiger Inkubation im Nährmedium ohne Zusatz keine Signifikanz. Daraus wird deutlich, daß die Fructose-6-Phosphorsäure in den angegebenen Konzentrationen keine fördernde oder hemmende Wirkung auf die mitotische Aktivität hat (siehe auch Tabelle Nr.3).

#### 7. - Brenztraubensäure 0,02 und 0,2 Mol Konzentrationen

Der Vergleich der 2-Stundenwerte der Brenztraubensäure mit den 2-Stundenwerten des Nährmediums ergibt einen Unterschied, der für eine hemmende Wirkung der Brenztraubensäure spricht. Der Unterschied ist aber statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle Nr.4).

Tabelle Nr.4

Die Wirkung von Brenztraubensäure (0,02 und 0,2 Mol Konzentrationen) auf die mitotische Aktivität

Die Zahlen geben die Mitoserate pro Haarbulbus für die betreffenden Untersuchungen an.

|                                    | Brenztraubensäure<br>nach 2-stündiger In-<br>kubation | Nährmedium<br>nach 2-stün-<br>diger<br>Inkubation | Brenztrauben-<br>säure nach<br>2-stündiger<br>Inkubation | Nährmedium<br>nach<br>5-stündiger<br>Inkubation |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Brenztrauben-<br>säure<br>0,02 Mol | 0,759 $\pm$ 0,026                                     | 0,877 $\pm$ 0,044                                 | 1,255 $\pm$ 0,045                                        | 1,513 $\pm$ 0,032                               |
| Brenztrauben-<br>säure<br>0,2 Mol  | 0,924 $\pm$ 0,135                                     | 1,077 $\pm$ 0,098                                 | 1,598 $\pm$ 0,107                                        | 1,873 $\pm$ 0,117                               |

Zwischen den 5-Stundenwerten der Brenztraubensäure und denen des Nährmediums besteht ein Unterschied, der wiederum für eine hemmende Wirkung von Brenztraubensäure spricht. Statistisch ist aber nur der 5-Stundenwert von 0,02 Mol Brenztraubensäure signifikant. Bei den 5-Stundenwerten von 0,2 Mol Brenztraubensäure ist eine Signifikanz nicht feststellbar (siehe auch die Tabelle Nr.4).

## ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde die Mitoserate pro Haarbulbus am 10. Tag des künstlich eingeleiteten 2. Haarzyklus registriert. Die Untersuchungen wurden *in vitro*, unter dem Einfluß der Stoffwechselmetaboliten, durchgeführt. Die Zahl der Versuchstiere betrug 75 männliche, 21 Tage alte, Albino-Mäuse. Die Zahl der Follikel, in denen die Mitoserate registriert wurde, umfaßte 62.250. Es wurde die Wirkung von Salz-Puffer-Gemisch + Glucose mit und ohne Sauerstoff auf die mitotische Aktivität der Matrixzellen untersucht. Als Kontrolle wurde hier jeweils die Mitoserate der unbehandelten Tiere zugrunde gelegt.

Ferner wurde die Beeinflussung der Mitoserate in der Haarmatrix durch die Stoffwechselmetaboliten aus der Glykolyserie untersucht (Glucose-6-Phosphorsäure, Fructose-6-Phosphorsäure und Brenztraubensäure). Bei diesen Untersuchungen wurde als Kontrolle die Mitoserate der Haarmatrix im Nährmedium ohne Zusatz von Stoffwechselmetaboliten zugrunde gelegt. Die Ergebnisse wurden statistisch überprüft und verwertet.

1. Die Haarbulbi stellen für die Untersuchung der mitotischen Aktivität ein gutes Objekt dar.
2. Die mitotische Aktivität in den einzelnen Haarbulbi zeigt eine große Streuung. Nur durch Registrierung der Mitosezahlen in vielen Haarbulbi können die zufälligen Ergebnisse einigermaßen ausgeschaltet werden.
3. Die Haarbulbi zeigen bei den unbehandelten Mäusen am 10. Tag des künstlich eingeleiteten 2. Haarzyklus eine Mitoserate, die unter dem Wert 1 pro Follikel liegt.
4. Das Salz-Puffer-Gemisch mit Sauerstoffzusatz als Gasphase fördert die mitotische Aktivität. Dieses Ergebnis stimmt mit dem von BULLOUGH und LAURENCE (1958) erzielten überein.
5. Ein Glucosezusatz im Salz-Puffer-Gemisch + Sauerstoff verursacht in den ersten 2 Stunden keine stärkere mitotische Aktivität in den Haarbulbi als das Salz-Puffer-Gemisch allein.
6. Ein Zusatz von Glucose im Salz-Puffer-Gemisch verursacht nach 5-stündiger Inkubationsdauer eine deutlich stärkere mitotische Aktivität in den Haarbulbi als das Salz-Puffer-Gemisch.

7. Das unter 5. und 6. Erwähnte besagt, daß die im Gewebe aufgenommene Glucose, um als Energielieferant für die Zellteilung in den Haarbulbi verwertet zu werden, eine bestimmte Zeit benötigt. Sie beträgt bei unseren Versuchen mehr als 2 Stunden und dürfte der Dauer des Phosphorylierungsprozesses entsprechen.
8. Im Nährmedium (Salz-Puffer-Gemisch + Glucose und Sauerstoff als Gasphase) zeigen die Haarbulbi die gleiche Mitoserate wie im Nährmedium ohne Zusatz von Sauerstoff als Gasphase, nur mit Luftzusatz.
9. Glucose-6-Phosphorsäure 0,002 Mol regt innerhalb von 2 Stunden die mitotische Aktivität in den Haarbulbi sehr stark an. Nach 5 Stunden dauern der Inkubation kommt seine Wirkung der nicht phosphorylierten Glucose (Nährmedium) gleich.
10. Für die Untersuchung der mitotischen Aktivität der Haarbulbi während einer Inkubationsdauer von 2 Stunden wird empfohlen, anstatt Glucose phosphorylierte Glucose von 0,002 Mol dem Nährmedium hinzuzufügen, da sie schneller in dem Zellteilungs-Stoffwechsel verwertet werden kann als die nicht-phosphorylierte Glucose.
11. Glucose-6-Phosphorsäure von 0,0002 Mol Konzentration hat keine fördernde Wirkung auf die mitotische Aktivität.
12. Fructose-6-Phosphorsäure hat bei einer Konzentration von 0,02 Mol nach 5 Stunden Inkubationsdauer eine hemmende Wirkung auf die mitotische Aktivität. Geringe Konzentrationen (0,002 und 0,0002 Mol) haben keine hemmende Wirkung auf die mitotische Aktivität. Sie fördern aber auch nicht die Zellteilung.
13. Brenztraubensäure in Konzentrationen von 0,2 und 0,02 Mol fördert die mitotische Aktivität nicht. Sie hat eher eine hemmende Wirkung, vor allem bei 5-stündiger Inkubationsdauer.

'BEGIN'

'INTEGER' KENNZIFFER,N1,N2;

'COMMENT' GELESEN WERDEN- IN DIESER REIHENFOLGE-:

KENNZIFFER (EINE GANZE ZAHL), ANZAHL N1 UND N2 DER BEIDEN STICHPROBENREIHEN,  
EXPERIMENTE DER 1. REIHE, EXPERIMENTE DER 2.-REIHE,-  
GERECHNET WERDEN:

MITTELWERT,STEUUNG UND MITTLERER ABSOLUTER FEHLER BEIDER REIHEN,  
DER T-WERT DES VERGLEICHES DER BEIDEN STICH-PROBENMITTEL  
UND ANZAHL F DER FREIHEITSGRADE;

EINGANG: READ (KENNZIFFER);

READ(N1,N2);

'BEGIN'

'INTEGER' I,F;

'REAL' M1,M2,S1,S2,T,F1,F2;

'ARRAY' X[1:20],Y[1:20];

M1:=0; S1:=0;

'FOR' I:=1 'STEP' 1 'UNTIL' N1 'DO'

'BEGIN'

READ(X[I]);

X[I]:=-X[I]/250;

M1:=M1+X[I];

S1:=S1+X[I]\*X[I];

'END';

M1:=M1/N1;

S1:=S1-N1\*M1\*M1;

M2:=0; S2:=0;

'FOR' I:=1 'STEP' 1 'UNTIL' N2 'DO'

'BEGIN'

READ(Y[I]);

Y[I]:=-Y[I]/250;

M2:=M2+Y[I];

S2:=S2+Y[I]\*Y[I];

'END';

M2:=M2/N2;

S2:=S2-N2\*M2\*M2;

F:=N1\*N2-2;

T:=(M1-M2)\*SQRT(N1\*N2\*F/(N1+N2));

T:=T/SQRT(S1+S2);

S1:=SQRT(S1/(N1-1));

F1:=S1/SQRT(N1);

S2:=SQRT(S2/(N2-1));

F2:=S2/SQRT(N2);

PRINT(KENNZIFFER);

PRINT(M1,S1,F1);

PRINT(M2,S2,F2);

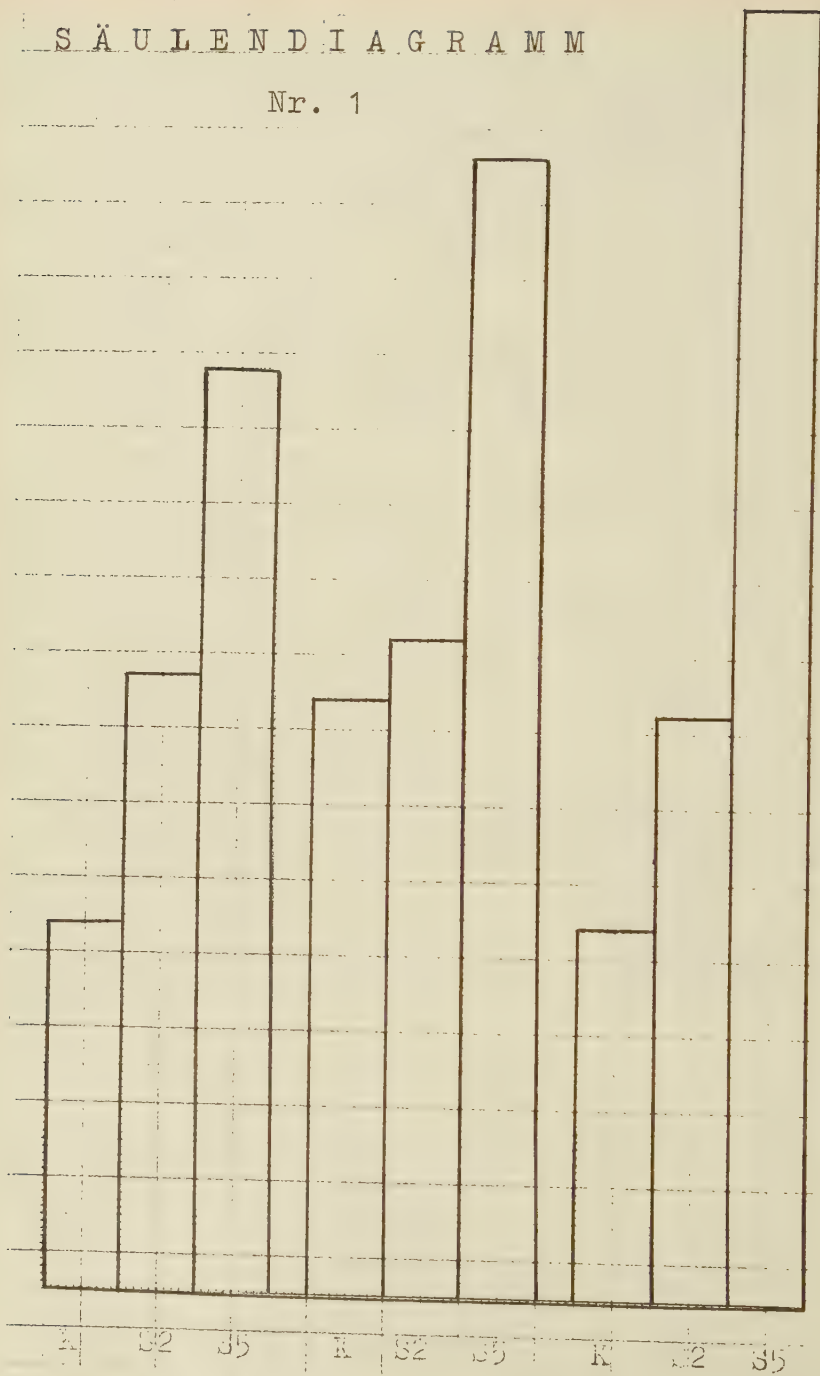
PRINT(T,F);

'END';

'END';

# SÄULENDIAGRAMM

Nr. 1



## SÄULENDIAGRAMME

Die folgenden Säulendiagramme sind jeweils nach der Summe der Mitosenzahl in den gezählten Haarbulbi gezeichnet worden. Sie sollen als Übersicht für die Verhältnisse der Mitosenzahl in den einzelnen Versuchen dienen.

Siehe auch die betreffenden Abschnitte.

### Säulendiagramm Nr. 1

#### Die Wirkung des Nährmediums auf die mitotische Aktivität

Von links nach rechts gehören je 3 Säulen zu den folgenden Versuchen:

- I. Salz-Puffer-Gemisch + Sauerstoff
- II. Salz-Puffer-Gemisch + Sauerstoff + Glucosezusatz
- III. Salz-Puffer-Gemisch mit Glucosezusatz ohne Sauerstoff als Gasphase,  
nur mit Luft

K = Ausgangskontrolle

S2 = nach 2-stündiger Inkubationsdauer

S5 = nach 5-stündiger Inkubationsdauer

Die Zahl der Versuchstiere betrug bei jedem einzelnen Versuch 8.

K = 8 Tiere

S2 = 8 Tiere

S5 = 8 Tiere

Die folgenden Zahlen geben jeweils die Mitoserate bei 2000 Haarbulbi an.

|          |      |      |      |      |      |
|----------|------|------|------|------|------|
| I. K =   | 986  | S2 = | 1641 | S5 = | 2470 |
| II. K =  | 1578 | S2 = | 1754 | S5 = | 3027 |
| III. K = | 981  | S2 = | 1533 | S5 = | 3520 |

### Säulendiagramm Nr. 2

#### Die Wirkung der Glucose-6-Phosphorsäure auf die mitotische Aktivität

Konzentration: 0,002 Mol

K 2 = Kontrolle nach 2-stündiger Inkubationsdauer

K 5 = Kontrolle nach 5-stündiger Inkubationsdauer

S 2 = Versuch nach 2-stündiger Inkubationsdauer

S 5 = Versuch nach 5-stündiger Inkubationsdauer

Die Zahl der Versuchstiere betrug bei jedem einzelnen Versuch 8. Hier ist die Ausgangskontrolle nicht mit einbegriffen.

K 2 = 8 Tiere

K 5 = 8 Tiere

S 2 = 8 Tiere

S 5 = 8 Tiere

Die folgenden Zahlen geben jeweils die Mitoserate bei 2 000 Haarbülbi an.

K 2 = 1897

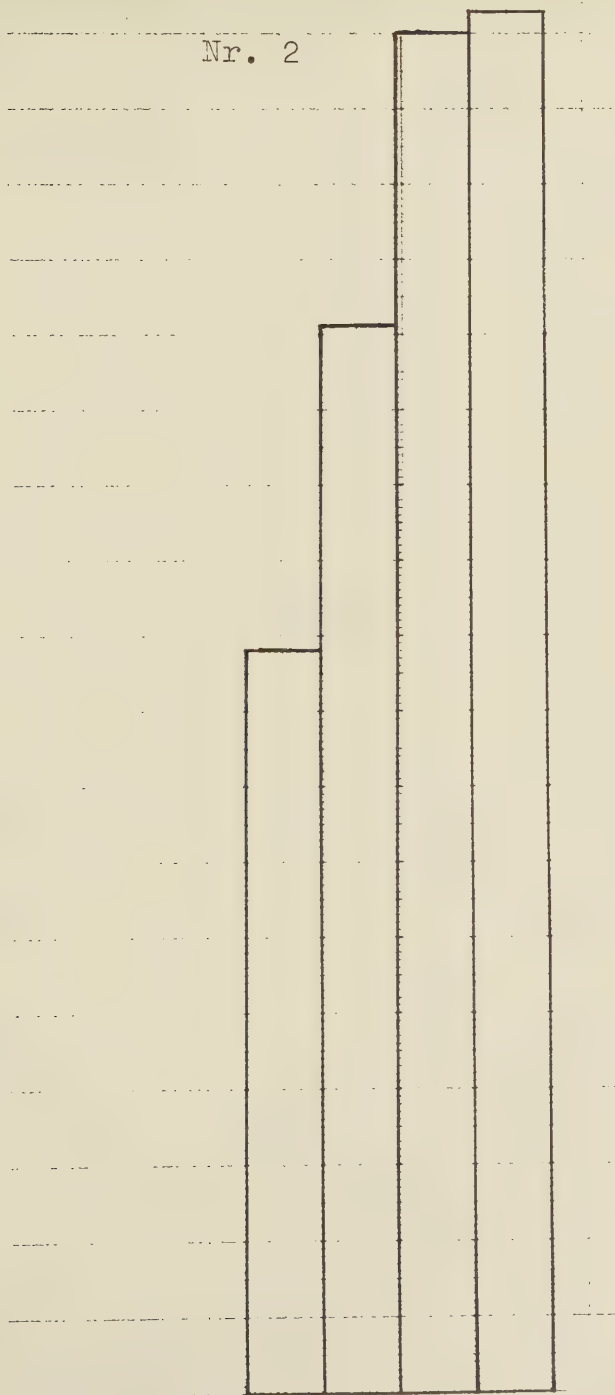
S 2 = 2832

K 5 = 3610

S 5 = 3658

# SÄULENDIAGRAMM

Nr. 2



# SÄULENDIAGRAMM

Nr. 3



### Säulendiagramm Nr.3

#### Die Wirkung der Glucose-6-Phosphorsäure auf die mitotische Aktivität

Konzentration: 0,0002 Mol

K2 = Kontrolle nach 2-stündiger Inkubationsdauer

K5 = Kontrolle nach 5-stündiger Inkubationsdauer

S2 = Versuch nach 2-stündiger Inkubationsdauer

S5 = Versuch nach 5-stündiger Inkubationsdauer

Die Zahl der Versuchstiere betrug bei jedem einzelnen Versuch 8. Hier ist die Ausgangskontrolle nicht mit einbegriffen.

K2 = 8 Tiere

K5 = 8 Tiere

S2 = 8 Tiere

S5 = 8 Tiere

Die folgenden Zahlen geben jeweils die Mitoserate bei 2000 Haarbulbi an.

K2 = 1529      S2 = 1774      K5 = 2386      S5 = 2524

### Säulendiagramm Nr. 4

#### Die Wirkung der Fructose-6-Phosphorsäure auf die mitotische Aktivität

Konzentration: 0,02 Mol

K 2 = Kontrolle nach 2-stündiger Inkubationsdauer

K 5 = Kontrolle nach 5-stündiger Inkubationsdauer

S 2 = Versuch nach 2-stündiger Inkubationsdauer

S 5 = Versuch nach 5-stündiger Inkubationsdauer

Die Zahl der Versuchstiere betrug bei jedem einzelnen Versuch 8. Hier ist die Ausgangskontrolle nicht mit einbegriffen.

K 2 = 8 Tiere

K 5 = 8 Tiere

S 2 = 8 Tiere

S 5 = 8 Tiere

Die folgenden Zahlen geben jeweils die Mitoserate bei 2000 Haarbulbi an.

K 2 = 1107

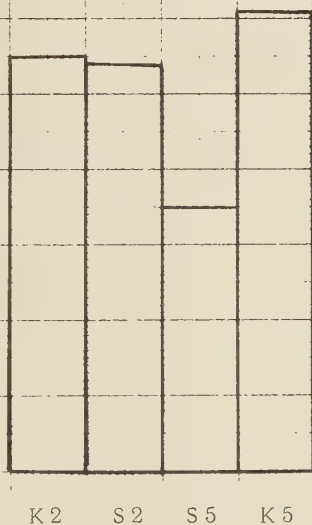
S 2 = 1074

K 5 = 1220

S 5 = 696

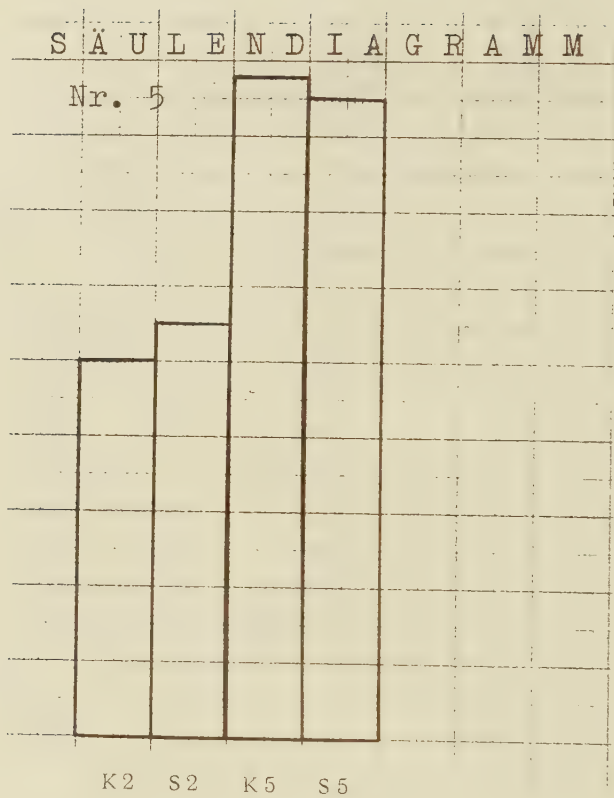
# SÄULENDIAGRAMM

Nr. 4



# SÄULENDIAGRAMM

Nr. 5



### Säulendiagramm Nr. 5

Die Wirkung der Fructose-6-Phosphorsäure auf die  
mitotische Aktivität

Konzentration: 0,002 Mol

K2 = Kontrolle nach 2-stündiger Inkubationsdauer

K5 = Kontrolle nach 5-stündiger Inkubationsdauer

S2 = Versuch nach 2-stündiger Inkubationsdauer

S5 = Versuch nach 5-stündiger Inkubationsdauer

Die Zahl der Versuchstiere betrug bei jedem einzelnen Versuch 8. Hier ist die Ausgangskontrolle nicht mit einbegriffen.

K2 = 8 Tiere

K5 = 8 Tiere

S2 = 8 Tiere

S5 = 8 Tiere

Die folgenden Zahlen geben jeweils die Mitoserate bei 2000 Haarbulbi an.

K2 = 996      S2 = 1096      K5 = 1771      S5 = 1696

### Säulendiagramm Nr. 6

#### Die Wirkung der Fructose-6-Phosphorsäure auf die mitotische Aktivität

Konzentration: 0,0002 Mol

K2 = Kontrolle nach 2-stündiger Inkubationsdauer

K5 = Kontrolle nach 5-stündiger Inkubationsdauer

S2 = Versuch nach 2-stündiger Inkubationsdauer

S5 = Versuch nach 5-stündiger Inkubationsdauer

Die Zahl der Versuchstiere betrug bei jedem einzelnen Versuch 8. Hier ist die Ausgangskontrolle nicht mit einbegriffen

K2 = 8 Tiere

K5 = 8 Tiere

S2 = 8 Tiere

S5 = 8 Tiere

Die folgenden Zahlen geben jeweils die Mitoserate bei 2000 Haarbulbi an.

K2 = 1560

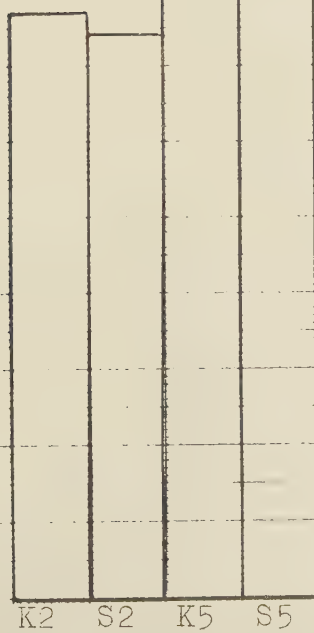
S2 = 1474

K5 = 3868

S5 = 3782

S Ä U L E N -  
D I A G R A M M

Nr. 6



# SÄULENDIAGRAMM

Nr. 7



### Säulendiagramm Nr.7

#### Die Wirkung von Brenztraubensäure auf die mitotische Aktivität

Konzentration: 0,2 Mol

K 2 = Kontrolle nach 2-stündiger Inkubationsdauer

K 5 = Kontrolle nach 5-stündiger Inkubationsdauer

S 2 = Versuch nach 2-stündiger Inkubationsdauer

S 5 = Versuch nach 5-stündiger Inkubationsdauer

Die Zahl der Versuchstiere betrug bei jedem einzelnen Versuch 5. Hier ist die Ausgangskontrolle nicht mit einbegriffen.

K 2 = 5 Tiere

K 5 = 5 Tiere

S 2 = 5 Tiere

S 5 = 5 Tiere

Die folgenden Zahlen geben jeweils die Mitoserate bei 1.250 Haarbülbi an.

K 2 = 1347      S 2 = 1157      K 5 = 2344      S 5 = 1598

### Säulendiagramm Nr. 8

#### Die Wirkung von Brenztraubensäure auf die mitotische Aktivität

Konzentration: 0,02 Mol

K 2 = Kontrolle nach 2-stündiger Inkubationsdauer

K 5 = Kontrolle nach 5-stündiger Inkubationsdauer

S 2 = Versuch nach 2-stündiger Inkubationsdauer

S 5 = Versuch nach 5-stündiger Inkubationsdauer

Die Zahl der Versuchstiere betrug bei jedem einzelnen Versuch 8. Hier ist die Ausgangskontrolle nicht mit einbegriffen.

K 2 = 8 Tiere

K 5 = 8 Tiere

S 2 = 8 Tiere

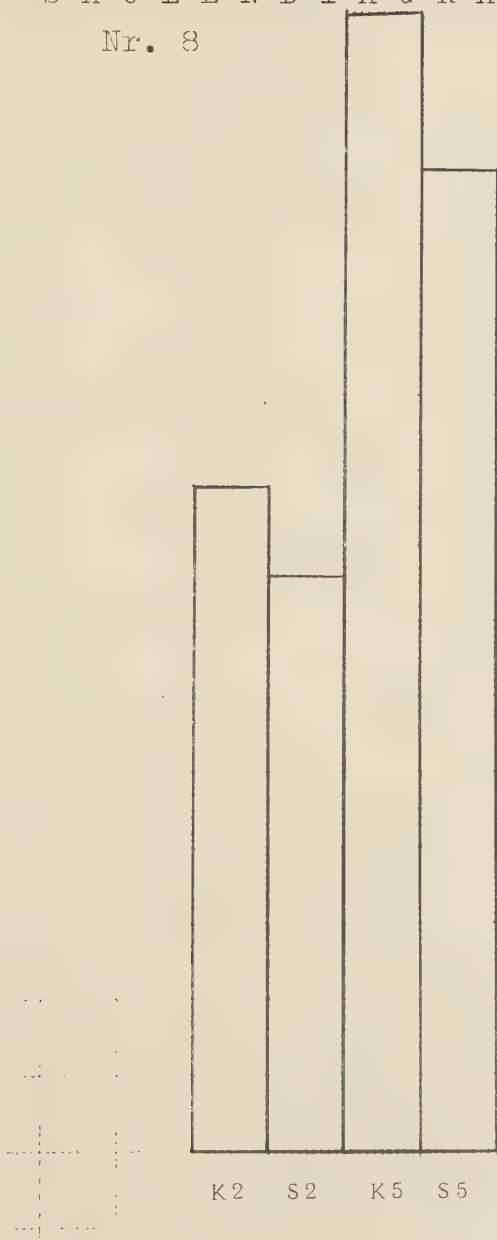
S 5 = 8 Tiere

Die folgenden Zahlen geben jeweils die Mitoserate bei 2 000 Haarbulbi an.

K 2 = 1754      S 2 = 1518      K 5 = 3027      S 5 = 2610

# SÄULENDIAGRAMM

Nr. 8





# LITERATUR

1. AUBER, L. The anatomy of follicles producing woolfibres with special reference to keratinisation, Trans.Roy. Soc. (Edinburgh) 62, 191-254 (1952)
2. BRAUN-FALCO, Die Bedeutung von Dysfermentien im Haarfollikel als Ursache temporärer Alopecien, Parfümerie und Kosmetik 41, 53-54 (1960)
3. BRAUN-FALCO, Über die Wirkung von Enzyminhibitoren auf das Haar- O. u. H. THEISEN wachstum bei Ratten, Arch.klin.exper.Dermat.208, 317-324 (1959)
4. BRAUN-FALCO, Histologische und histochemische Veränderungen bei O.u. H. THEISEN temporärer Monojodacetat- Alopecie, Arch.klin. exper.Dermat. 208, 539-558 (1959)
5. BRUES, A. H. The effect of colchicine on regenerating liver, J.Physiol. 86, 63 P - 64 P (1936) (Proc.Physiol. Soc. Febr.15, 1936)
6. BULLOUGH, W. S. Mitotic activity in the adult male mouse, Mus musculus L. The diurnal cycles and their relation to waking and sleeping, Proc.Roy. Soc. B 135, 212-233 (1948)
7. BULLOUGH, W. S. The effects of experimentally induced rest and exercise on the epidermal mitotic activity of the adult male mouse, Mus musculus L., Proc.Roy. Soc. B 135, 233-242 (1948)
8. BULLOUGH, W. S. The effect of a restricted diet on mitotic activity in the mouse, Brit.J. Cancer 3, 275-282 (1949)
9. BULLOUGH, W. S. The energy relation of mitotic activity, Biol.Revs. (Cambridge) Phil. Soc. 27, 133-168 (1952)
10. BULLOUGH, W. S. A simple technique for maintaining mammalian epidermal mitosis in vitro, Exper.Cell Res. 2, 3 (1951)
11. BULLOUGH, W. S. The energy relations of mitotic activity in adult mouse a. M. JOHNSON epidermis, Proc.Roy. Soc. B 138, 565-575 (1951)
12. BULLOUGH, W. S. The mitotic activity of the follicle, in: The Biology a. E. B. LAURENCE of Hair Growth, Chapt.8, 171-187, edit.by W. Montagna a. R. A. Ellis, Academic Press New York (1958)
13. BUTCHER, E. O. The hair cycles in the albino rat, Anat.Record 61, 5-19 (1934)

14. BUTCHER, E. O. Development of the pilary system and the replacement of hair in mammals, *Ann. New York Acad. Sci.* 53, 508-516 (1951)
15. BUTCHER, E. O. The relation of the adrenals to the retarded hair growth in underfed albino rats, *Endocrinology* 25, 787-792 (1939)
16. CHASE, H. B. Greying of hair. I. Effects produced by single doses of X-rays on mice, *J. Morphol.* 84, 57-80 (1949)
17. CHASE, H. B. Growth of the hair, *Physiol. Revs.* 34, 113-126 (1954)
18. CHASE, H. B. The physiology and histochemistry of hair growth, *J. Soc. Cosmetic Chemists* 6, 9-14 (1955)
19. CHASE, H. B., H. RAUCH a. V. W. SMITH Critical stages of hair development and pigmentation in the mouse, *Physiol. Zool.* 24, 1-8 (1951)
20. CHASE, H. B., W. MONTAGNA a. J. D. MALONE Changes in the skin in relation to the hair growth cycle, *Anat. Record* 116, 75-81 (1953)
21. COLLINS, H. H. Studies of normal moult and of artificially induced regeneration of pelages in *Peromyscus*, *J. Exper. Zool.* 27, 73-93 (1918)
22. DAVID, L. T. Studies on the expression of genetic hairlessness in the house mouse (*Mus musculus*), I-IV, *J. exper. Zool.* 68, 501-518 (1934)
23. DRY, F. W. The coat of the mouse (*Mus musculus*), *J. Genet.* 16, 287-340 (1926)
24. DURWARD, A. a. K. M. RUDALL Studies on hair growth in the rat, *J. Anat.* 83, 325-335 (1949)
25. DUSTIN, A. P. Contribution à l'étude de l'action des poisons caryoclasiques sur les tumeurs animales; action de la colchicine sur le sarcome greffé, type Croker, de la souris, *Bull. Acad. Roy. de Méd. de Belgique* 14, 487-502 (1934)
26. DUSTIN, A. P. A propos des applications des poisons caryoclasiques à l'étude des problèmes de pathologie expérimentale, de cancérologie et l'endocrinologie, *Arch. exper. Zellforsch.* 22, 395-407 (1939)
27. FERGUSON, K. A. Effect of sympathectomy on woolgrowth, *Australian J. Sci. Res. Ser. B* 2, 438-443 (1949)
28. FRASER, A. S. Growth of the mouse coat, *J. Exper. Zool.* 117, 15-29 (1951)

29. GEBHARDT, H.      Grundriß der Pharmakologie, Toxikologie, 17. Aufl.  
296-297 (1959)
30. GEIGY, J. R. (A.G.) Documenta Geigy, Wissenschaftl. Tabellen, 6. Aufl.  
S.32, Basel (1960)
31. GIBBS, H. F.      A study of the post-natal development of the skin  
and hair of the mouse, Anat. Record 80, 61-81  
(1941)
32. HADDOW, A. a.      Artificial coat colouration and the growth of hair,  
K. M. RUDALL      Endeavour 4, 141-147 (1945)
33. HARDY, M. H.      The histochemistry of hair follicles in the mouse,  
Amer. J. Anat. 90, 285-338 (1952)
34. KLINKEN-      Quantitative morphological studies on cyclic changes  
RASMUSSEN, L.      in the mouse skin with special reference to carcino-  
genesis, II. Mitotic activity in the epidermis and  
hair follicles during the first two hair cycles, Acta  
path. et microbiol. Scand. 35, 523-536 (1954)
35. LANDOIS-      Lehrbuch der Physiologie, 22. Auflage, S. 91-92  
ROSEMAN      (1942)
36. LEHNARTZ, E.      Chemische Physiologie, 6. Auflage, S.335-352  
(1943)
37. LIST, F. J.      Contribution aux réactions cellulaires provoquées  
par la colchicine, Compt. rend. Soc. de Biol. 115,  
1421-1423 (1934)
38. LOEWENTHAL,      Effects of caloric restriction on skin and hair growth  
L. J. A. a. W. MON- in mice, J. Invest. Dermat. 24, 429-433 (1955)  
TAGNA
39. MEDAWAR, P. B.      The behaviour of mammalian skin epithelium under  
strictly anaerobic conditions, Quart. J. Microscop.  
Sci. 88, 27-37 (1947)
40. MOHN, M. P.      The Effect of different hormonal States of the Growth  
of hair in rats, in: The Biology of Hair Growth,  
Chapt. 15, 335-398, edit. by W. Montagna a. R. A.  
Ellis, Academic Press New York (1958)
41. MONTAGNA, W.      The anatomy of the hair follicle, in: The Biology  
a. E. J. van SCOTT of Hair Growth, Chapt. 3, 39-64, edit. by W. Mon-  
tagna a. R. A. Ellis, Academic Press New York (1958)
42. OHNACKER, H.      Das Verhalten der mitotischen Aktivität in der Haar-  
matrix während eines Haarzyklus bei Albinomäusen,  
Inaug. Diss. 1960, Mainz

43. RYDER, M. L. The blood supply to the wool follicle, Proc.Intern. Wool Textile Research Conf. Australia 1955, Vol.F, 63-91
44. RYDER, M. L. Nutritional factors influencing hair and wool growth, in: The Biology of Hair Growth, Chapt.14, 305-329, edit.by W. Montagna a. R. A. Ellis, Academic Press New York (1958)
45. SENTAIN, P. Action de la colchicine sur la division cellulaire au cours de développement du Triton, Montpellier Méd. 21-22, 491-492 (1942)
46. SENTAIN, P. Action expérimentale de la colchicine sur la mitose chez quelques batraciens anoures à l'état adulte et au cours du développement, Montpellier Méd. 21-22, 494-495 (1942)

Für die freundliche Übernahme des Korreferates fühle ich mich verpflichtet, Herrn Prof. Dr.med. G.W.Korting, Direktor der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, verbindlichst zu danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr.med. O. Braun-Falco, Professor für Haut- und Geschlechtskrankheiten an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, für die Anregung, wissenschaftliche Betreuung und Beratung dieser Arbeit und für die Übernahme des Referates.

Für die freundlichen Ratschläge und die Aufstellung des statistischen Programms bin ich Herrn cand.math. D. Krönig zu Dank verpflichtet.



## LEBENS LAUF

Am 3.IX.1934 wurde ich als Sohn des Kaufmannes Ali-Naghi Mehranfar und dessen Ehefrau Esmat, geb. Farsiu, in Teheran/Iran geboren.

Meine Schulausbildung bis zum Abitur habe ich in Teheran absolviert.

Seit Mai 1955 bis August 1960 habe ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz Medizin studiert. Am 25.X.1957 habe ich das Physikum mit der Gesamtnote 'gut' bestanden. Am 1.II.1961 habe ich das Medizinische Staatsexamen mit der Gesamtnote 'gut' bestanden.

Von Mai 1957 bis Februar 1961 habe ich als zweites Fach Naturwissenschaft (Zoologie) studiert. Zur Zeit arbeite ich an der naturwissenschaftlichen Doktorarbeit.

Seit 1.III.1961 bin ich als Medizinalassistent tätig.









